

**AL-AMYLOIDOOSIIN LIITTYVÄ SYDÄNVAURIO: DIAGNOSTIIKKA OYS:N
POTILASAINEISTON MUKAAN**

Henna Lassila
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Tammikuu 2020
Ohjaaja: Marjaana Säily

OULUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Lassila Henna: AL-amyloidoosiin liittyvä sydänvaurio: diagnostiikka OYS:n
potilas aineiston mukaan
Syventävien opintojen tutkielma: 20 sivua

TIIVISTELMÄ

AL-amyloidoosi on harvinainen sairaus, jossa eri elimiin kertyy amyloidi-proteiinia, joka johtaa näiden elinten toiminnan häiriintymiseen. Taudinkuvaltaan AL-amyloidoosi voi olla moninainen ja sen diagnostiikka on muun muassa siitä syystä haastavaa. Hoitamattomana tauti voi johtaa kuolemaan hyvinkin nopeasti. Tässä tutkimuksessa on kerätty tietoa OYS:ssa aikavälillä 1.1.2000 – 27.1.2018 hoidettujen AL-amyloidoosipotilaiden diagnostiikasta ja selviytymisestä. Tarkemmin rajattuna tutkimuksessa tarkasteltiin niitä AL-amyloidoosipotilaita, joilla oli todettu myös AL-amyloidoosiin liittyvä sydänvaurio. Aineistoon valikoitui näillä kriteereillä 12 potilasta.

Noin puolet aineiston potilaista oli ajautunut tutkimuksiin hengenahdistuksen ja alaraaja-turvotusten vuoksi. Kaikilla potilailla primaarisen AL-amyloidoosin diagnoosi pohjautui kudosbiopsialöydökseen, seerumin immunofiksaatioon ja seerumin vapaiden kevytketjujen määrittämiseen. Kolmella potilaalla täyttyi myös myelooman kriteerit. Subkutisrasvan biopsia osoitti amyloidin vain neljäsosassa tutkituista tapauksista. Sydänlihاسبiopsia otettiin kahdelta potilaalta. AL-amyloidoosiin liittyvä sydänvaurio todettiin kaikilla potilailla sydämen kaikukuvauksen ja sydänlihاسبvauriosta kertovien merkkiaineiden perusteella. Sydämen magneetti- tai isotooppikuvantamista ei ollut käytetty.

Avainsanat: Sydänamyloidoosi, AL-amyloidoosi

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA.....	5
2.1 Amyloidoosi.....	5
2.2 AL-amyloidoosi	5
2.2.1 Kliininen kuva	6
2.2.2 Diagnostiikka	7
2.2.3 Hoito.....	8
2.3 AL-amyloidoosiin liittyvä sydänvaurio	9
2.3.1 Sydänaffisioin toteaminen	10
2.3.2 Hoitomahdollisuudet	12
2.3.3 Ennuste	13
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	13
4. TUTKIMUSAINEISTO	13
5. TULOKSET	14
6. POHDINTA	16
7. LÄHTEET	20

1. JOHDANTO

Systeeminen primaarinen AL-amyloidoosi on harvinainen klonaalisesta neoplastisesta plasmamolokosta johtuva sairaus, joka aiheuttaa amyloidiproteiinin kertymistä eri elinjärjestelmiin aiheuttaen niiden toiminnan häiriintymisen. Amyloidi voi kertyä lähes mihin elimiin tahansa. Kertyessä sydänlihakseen se aiheuttaa potilaalle merkittävimpana löydöksenä sydämen diastolisen vajaatoiminnan ja tämän vaikutus potilaan selviytymisen ennusteeseen on hyvin merkittävä. Sydänaffisioin toteaminen on ennusteen kannalta merkittävää ja se vaikuttaa myös potilaan hoitomahdollisuuksiin. (Pettersson & Anttila 2015)

Nykylääketieteen keinoin ei ole mahdollista poistaa jo kertynyttä amyloidia, mutta lääkeellisesti voidaan vaikuttaa uuden amyloidin kertymiseen. Lääkehoidoilla voidaan hidastaa taudin etenemistä ja parantaa sitä kautta potilaan selviytymistä. Hyvin valikoiduille potilaille myös autologinen kantasolusiirto on yksi hoitovaihtoehto. Amyloidoosin asianmukaiseen hoitoon kuuluvat hyvät tukihoidot, jolla pyritään hoitamaan potilaan oireita ja parantamaan elämänlaatua. (Pettersson & Anttila 2015) Nykypäivänä amyloidoosin hoitomahdollisuudet ovat parantuneet ja potilaiden elinajanodote on sitä myötä kasvanut. Erityisesti sydänamyloidoosin suhteen ennuste on parantunut vuosien kuluessa (Vaxman & Gertz 2019). Varhaisen diagnoosiin merkitys on edelleen suuri potilaiden selviytymisennusteen kannalta (Wechalekar ym. 2015).

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Amyloidoosi

Amyloidoosi on proteiinien epänormaalista laskostumisesta johtuva sairaus, jossa liukenematonta säikeistä proteiinia kertyy eri kudoksien solunulkoiseen tilaan aiheuttaen affisoituneen elimen vajaatoimintaa (Wechalekar ym. 2015). Kertyvää liukenematonta säiemäistä proteiinia kutsutaan amyloidiksi, joka aiheuttaa elinvaurioita mekaanisilla ja sytotoksisilla mekanismeilla. Amyloidiproteiini koostuu beetakonformaatioon järjestyneistä polypeptidiketjuista. Amyloidi värjäytyy beeta-rakenteensa vuoksi kongonpunalla ja näkyy vihertävänä polarisoidussa valossa. (Petterson & Anttila 2015)

Eri amyloidoosit eroavat toisistaan prekursoriproteiinin eli amyloidia muodostavan proteiinin sekä amyloidikertymän kohdekudoksen osalta. Nykyään tunnetaan jo yli 30 erilaista proteiinia, jotka voivat toimia amyloidin prekursorimolekyyleina. (Wechaler ym. 2015) Luokittelu tapahtuu amyloidiproteiinin koostumuksen perusteella. Amyloidooseja voidaan jakaa ryhmiin myös sen perusteella, onko tauti hankittu vai perinnöllinen, ja esiintyykö se paikallisesti vai systeemisesti. Tavallisimpia amyloidoosin tyyppejä ovat AL-amyloidoosi, AA-amyloidoosi sekä transtyretiiniamyloidoosi (ATTR-amyloidoosi).

AL-amyloidoosi on niin sanottu primaarinen amyloidoosi, kun taas AA-amyloidoosin taustalla on tyypillisesti jokin pitkäaikainen infektio tai krooninen tulehduksellinen sairaus kuten esimerkiksi nivelreuma. ATTR-amyloidoosia eli niin sanottua seniiliamyloidoosia todetaan iäkkäillä potilailla pääasiassa obduktiolöydöksenä. (Petterson & Anttila 2015)

2.2 AL-amyloidoosi

AL-amyloidoosi on primaarinen systeeminen kevytketjuamyloidoosi ja on amyloidoosityypeistä yleisin. Tässä amyloidi muodostuu monoklonaalisten plasmaselujen tuottamista immunoglobuliinien kevytketjuista. Kevytketjuja on kahden tyyppisiä, lambdaa ja kappa. AL-amyloidoosin taustalla on siis monoklonaalinen neoplastinen plasmaselutauti ja noin

20%:lla AL-amyloidoosia sairastavista potilaista täyttyvät myös myelooman kriteerit. (Vaxman & Gertz 2019)

Länsimaissa AL-amyloidoosin ilmaantuvuus on noin yksi tapaus 100 000 potilasvuotta kohti, joten tauti on melko harvinainen. Tyypillisimmin diagnosointi tapahtuu 65 vuoden iässä. AL-amyloidoosin kerrotaan olevan miehillä yleisempi kuin naisilla. (Pettersson & Anttila 2015)

2.2.1 Kliininen kuva

AL-amyloidoosin kliininen taudinkuva voi vaihdella hyvinkin paljon sen mukaan, mihin elimeen amyloidia on kertynyt. Kevytkeijuista muodostunut amyloidi voi kertyä lähes mihin elimeen vain lukuun ottamatta keskushermostoa. Tavallisimpia sairauden ilmentymiä ovat nefropatia ja nefroottinen syndrooma, kardiomyopatia, perifeerinen ja autonominen neuropatia sekä maksan suureneminen ja kolestaattiset maksasairaudet. Taudin moninainen ilmeneminen hankaloittaa diagnostiikkaa, sillä kliininen kuva muistuttaa monia huomattavasti amyloidoosia tavallisempia sairauksia ja amyloidoosia ei ehkä osata edes epäillä. (Pettersson & Anttila 2015)

Taudin alkuoireet ovat usein epäspesifejä. Usein esiintyy väsymystä, heikotusta, painon laskua, turvotuksia ja hengenahdistusta. (Vaxman & Gertz 2019)

Munuaisaffisio on hyvin tavallinen AL-amyloidoosissa ja sitä esiintyy jopa noin 70%:lla. Amyloidia kertyy munuaisissa glomeruluksiin, mikä saa aikaan runsaan proteinurian eli proteiinin erittymisen virtsaan. Potilaat kärsivät usein nefroottisesta oireyhtymästä, jossa heillä on runsaan proteinurian lisäksi muun muassa turvotuksia. Munuaiskestymien lisääntyessä munuaiset ajautuvat pikkuhiljaa vajaatoimintaan. (Pettersson & Anttila 2015)

Sydänlihakseen kertyneet amyloidisäikeet aiheuttavat restriktiivistä kardiomyopatiaa, jossa sydänlihas on paksuuntunut konsentrisesti eli kammioden seinämät ovat paksuuntuneet, mutta kammioden tilavuus ei ole kasvanut. Kardiomyopatia aiheuttaa potilaalle oireina väsymystä, rasitukseen liittyvää hengenahdistusta sekä turvotuksia ja hypotensiota. Sydämen ultraäänitutkimuksessa (ECHO) tyypillinen löydös on diastolinen dysfunktio ja

konsentrinen sydänlihaksen paksuuntuminen. Potilas siis oireilee sydämen vajaatoiminnan tavoin, vaikka sydämen systolinen funktio on normaali. (Petterson & Anttila 2015)

Neuropatia oireilua esiintyy noin 15-20%:lla. Perifeerinen neuropatia oireilee useimmiten alaraajojen puutumisena ja tikusteluna. Myös kipua voi esiintyä. Autonominen neuropatia puolestaan oireilee ortostaattisena hypotensiona, suolen motiliteettihäiriöinä, virtsarakon toimintahäiriöinä sekä impotenssina. (Petterson & Anttila 2015)

Muita kohde-elimä voiivat olla muun muassa iho, suolisto, keuhkot sekä maksa. Iholle voi ilmaantua kyhmyjä ja vahamaisia papuloita, tyypillisimmin kaulalle, kasvoihin ja silmäluomiin. Suolen affisioon viittaavat erilaiset suolisto-oireet, kuten ripuli ja ummetus. Keuhkojen amyloidoosi on useimmiten oireeton ja se todetaankin yleensä vasta ruumiinavauksessa. Maksa-affisio oireilee yleensä maksan suurentumisella ja alkalisen fosfataasin nousulla laboratoriotutkimuksissa. (Petterson & Anttila 2015)

Molemmipuolinen rannekanavaoireyhtymä esiintyy lähes 50%:lla amyloidoosipotilaista. Amyloidiarthropatia voi ilmetä olkanivelen seudun turvotuksena, joka saa aikaan niin sanottun ”shoulder pad sign” -ilmiön. AL-amyloidoosille lähes luonteenomaisia ilmentymiä ovat kielen suurentuminen ja periorbitaalipurppura, mutta näitä esiintyy vain hyvin pienellä osalla potilaista. (Petterson & Anttila 2015)

2.2.2 Diagnostiikka

Amyloidoosin diagnostiikkaa vaikeuttaa sen monimuotoiset kliiniset ilmenemismuodot, jotka sopivat useampaan paljon amyloidoosia tavallisempaan sairauteen. Amyloidoosin diagnoosi tehdään yleensä vasta, kun on jo syntynyt ilmeinen vaurio affisoituneeseen kohde-elimeseen.

Diagnostiikan ensimmäinen vaihe on osata epäillä amyloidoosia. Potilas on tyypillisesti jo iäkkäämpi ja olemassa olevat perussairaudet voivat viivästyttää diagnoosiin pääsemistä. Amyloidoosiepäilyn tulisi herätä erityisesti sydämen vajaatoimintatilanteissa, jossa pääosassa on diastolinen dysfunktio systolisen funktion ollessa normaali. Myös runsas proteiuria, perifeerinen ja autonominen neuropatia yhtä aikaa esiintyessään tai suurentunut maksa iäkkäällä voi herättää epäilyn amyloidoosista. (Wechalekar ym. 2015)

Epäilyn herätessä tehdään kohdennettuja laboratoriotutkimuksia: immunofiksaatio seerumista ja/tai virtsasta, paraproteiinin määrä seerumista ja virtsasta sekä seerumin vapaiden kevytketjujen määrittäminen. Näillä menetelmillä pyritään osoittamaan amyloidia muodostavien prekursorimolekyylien läsnäolo. Näiden lisäksi klonaalisten plasmasolujen osoitus luuytimestä kuuluu osaksi diagnostiikkaa ja on tärkeä tutkimus erotusdiagnostiikan kannalta erityisesti myelooman suhteen. (Petterson & Anttila 2015)

Varma diagnoosi saadaan, kun affisoituneesta kudoksesta otetaan koepala. Kudosnäytteestä tehdään kongonpunavärjäys, jolla amyloidi saadaan näkyviin. Kongonpunalla värjäytynyt amyloidi näkyy vihertävänä polarisoidussa valossa. Värjäyksen lisäksi tehdään immunohistokemiallisia värjäyksiä, jolla selvitetään amyloidin biokemiallista rakennetta ja pystytään näin tyypittämään amyloidoosi tarkemmin. (Petterson 2012)

Kun amyloidoosi on jäänyt kiinni, tärkeää on selvittää sen levinneisyys eri elimiin. Amyloidoosi voi esiintyä keskushermostoa lukuun ottamatta missä kudoksessa tahansa. Lisäksi esiintyminen voi olla paikallista tai systeemistä, jolloin useampi kuin yksi elin on affisioitunut. Elinaffisoiden laajuuden selvittämiseksi tehdään huolellinen kliininen tutkimus ja kartoitetaan potilaan oireet tarkkaan. Erilaiset elinkohtaiset laboratoriotutkimukset ja kuvantaminen kohdennetaan tarkemmin kliinisen kuvan perusteella. Ei ole tarkoituksenmukaista löytää jokaista amyloidin affisioimaa elintä, vaan ainoastaan ne, jotka voivat olla potilaan oireiden taustalla. Sydämen tilanne kuitenkin selvitetään jokaiselta amyloidoosipotilaalta, sillä se on keskeinen tekijä potilaan ennusteen kannalta. (Petterson & Anttila 2015) Ruumiinavauksessa useimmiten paljastuu amyloidin affisioimia elimiä, jotka eivät ole aiheuttaneet potilaalle minkäänlaisia oireita.

2.2.3 Hoito

Amyloidoosin hoito perustuu vapaiden kevytketjujen synteesin pysäyttämiseen. Tämä onnistuu hävittämällä poikkeavaa kevytketjua tuottavaa B-solukkoa. (Wechalekar ym. 2015) Vielä ei ole olemassa amyloidikertymiä purkavaa lääkitystä, joten taudin etenemisen hidastaminen, jopa pysäyttäminen, on tällä hetkellä parasta hoitoa.

Käytössä olevat lääkkeet ovat pitkälti samoja, joita käytetään myelooman hoidossa (Wechalekar ym. 2015). Hematologinen vaste eli vapaiden kevytketjujen määrän väheneminen seerumissa saavutetaan usein nopeasti, mutta kudostason vaste ilmaantuu hitaasti noin 6-12 kuukauden aikana. Myelooman hoidossa käytettävä ihon alle annosteltava proteasomiestäjiin kuuluva bortesomibi on tehokas lääke amyloidoosissa. Sitä käytetään kuureina yhdessä deksametasonin kanssa. Lääkeyhdistelmään lisätään usein kolmanneksi lääkkeeksi suun kautta otettava solunsalpaaja, yleensä syklofosfamidi tai melfalaani. (Wechalekar ym. 2015) Myös suun kautta käytettävällä melfalaanin ja deksametasonin yhdistelmällä saadaan vähennettyä klonaalista solukkoa (Vaxman & Gertz 2019). Lääkekuureja annetaan noin kuukauden välein ja niitä tarvitaan potilaan tilanteesta riippuen noin yhdeksän.

Autologinen kantasolusiirto on hyvä vaihtoehto alle 70-vuotiaille tarkoin valikoiduille hyväkuntoisille potilaille. Autologisessa kantasolusiirrosta potilas saa korkea-annoksisen melfalaanihoidon, jonka lamaannuttama luuytimen toiminta korjataan itseltä aikaisemmin kerättyjen kantasolujen palauttamisen avulla. (Vaxman & Gertz 2019)

Amyloidoosin hoitoon kuuluvat asianmukaiset tukihoidot potilaan oireiden mukaisesti. Esimerkiksi nefroottisen oireyhtymän johdosta monet potilaat tarvitsevat nesteenpoistolääkitystä. (Petterson & Anttila 2015)

2.3 AL-amyloidoosiin liittyvä sydänvaurio

AL-amyloidoosipotilaista 50-70%:lla tavataan jonkin asteista sydänaffisiota (Vaxman & Gertz 2019). Potilaalla voi olla sydänaffisio lisäksi myös muita elinaffisioita. Sydänaffisio on johtava syy amyloidoosipotilaiden kuolleisuuteen ja se vaikuttaakin siksi eniten amyloidoosipotilaan ennusteeseen (Wechalekar ym. 2015).

Amyloidin kertyminen sydänlihaksessa solunulkoiseen tilaan aiheuttaa sydämen kammioiden seinämien paksuuntumisen. Seinämien paksuuntumisen myötä sydänlihaksesta tulee jäykkä ja lopulta kehittyy diastolinen sydämen vajaatoiminta. (Vaxman & Gertz 2019) Amyloidia kertyy kammioseinämiin lisäksi myös eteisten seinämiin, sydämen läppiin sekä sydämen pieniin verisuoniin tai niiden ympärille. Eteisseinämän kertymät yhdessä kammioiden kohonneen täyttöpaineen kanssa saavat aikaan eteisten laajentumisen, ja nämä tekijät

altistavat potilasta eteisvärinän kehittymiselle. Eteisvärinän esiintyvyys on korkea amyloidoosipotilaiden keskuudessa. Sydämen läppiin kertynyt amyloidi aiheuttaa tyypillisimmin läppävuotoja. Sydämen pieniin suoniin tai niiden ympärille kertynyt amyloidimateriaali voi aiheuttaa potilaalle angina pectoris -tyyppistä rintakipuoireilua ja jopa sydäninfarktin. Kevytketjuista muodostuneella amyloidimateriaalilla on myös suoraa sydäntoksista vaikutusta. Ne edistävät lysosomaalista dysfunktiota, joka johtaa reaktiivisten happiyhdisteiden syntymiseen ja lopulta solukuolemaan. (Siddiqi & Ruberg 2018)

2.3.1 Sydänaffisioin toteaminen

Epäily sydänaffisiosta herää tavallisesti sydämen vajaatoimintaan viittaavien oireiden perusteella tehdystä ECHO:sta. Sydänaffisioin aiheuttamat oireet ovat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten esimerkiksi hengenahdistusta ja nesteen kertymisestä johtuvia turvotuksia. Sydänamyloidoosipotilaat sietävät huonosti suuria annoksia beetasalpaajia, ACE-estäjiä ja ATR-salpaajia, jotka ovat sydämen vajaatoiminnan lääkehoidon kulmakiviä. Näiden lääkkeiden käyttö johtaa useimmiten sydänamyloidoosipotilaalla hypotensioon ja väsymykseen, jonka pitäisi herättää klinikon epäily systeemisen amyloidoosin sydänaffisiosta tavallisen sydämen vajaatoiminnan sijaan. (Siddiqi & Ruberg 2018)

Diagnostiikassa käytetään apuna sydänmerkkiainetutkimuksia, sydänfilmiä (EKG), ECHO:a, sydämen magneettikuvantamista, isotooppikuvantamista sekä sydänlihasbiopsiaa. Sydänaffisioin toteamiseksi AL-amyloidoosissa ei välttämättä vaadita sydänlihasbiopsiaa, vaan sydänaffisio voidaan todentaa muilla ei-invasiivisilla keinoilla, esimerkiksi ECHO:lla, jos amyloidoosi on jo diagnosoitu muusta kudoksesta otetulla koepalalla. (Siddiqi & Ruberg 2018)

Amyloidin kertyessä sydänlihakseen se samalla vaurioittaa sitä ja saa aikaan sydänlihaskudokselle ominaisten merkkiaineiden vapautumista verenkiertoon. AL-amyloidoosin sydänaffisiossa potilaan verikokeissa troponiini (TnT/TnI) ja/tai proBNP voivat olla koholla sydänvaurion merkinä. Sydänlihaskudoksen pitoisuuksia käytetään pohjana Mayo Biomarker stage -riskiluokittelussa. Riskiluokittelussa potilaat jaetaan TnT- ja proBNP-arvojen perusteella kolmeen riskiryhmään, jota käytetään apuna muun muassa kemoterapiahoidon valinnassa. Riskiluokitus antaa myös suuntaavan arvion potilaan ennusteesta. Jos potilaalla ennen hoitojen aloittamista TnT ja proBNP ovat molemmat negatiiviset eli

TnT < 35 ng/l ja proBNP < 322 ng/l, potilas kuuluu riskiluokkaan I ja arvioitu elossa olo noin 26,4 kuukautta. Luokan II potilaalla joko TnT tai proBNP on positiivinen eli ylittää edellä mainitut raja-arvot, on elossa olo arvioituna noin 10,5 kuukautta. Luokan III potilailla sekä TnT että proBNP ovat positiiviset ja tämän ryhmän elossa olo on noin 3,5 kuukautta. (Siddiqi & Ruberg 2018)

Sydänamyloidoosissa voi näkyä erilaisia muutoksia EKG:ssä, joista tavallisin on matalat voltit kytkennöissä. Myös erilaiset haarakatkokset ovat tavallinen löydös näillä potilailla. Muita mahdollisia löydöksiä EKG:ssä ovat eteis-kammiokatkos 22%:lla sekä sydäninfarktin kaltaiset muutokset noin 50%:lla. Noin 10-15%:lla on erotettavissa EKG:n perusteella vasemman kammion hypertrofia, mutta tämä johtuu useimmiten taustalla mahdollisesti olevasta muusta sydäntä kuormittavasta sairaudesta, kuten esimerkiksi verenpainetaudista. (Siddiqi & Ruberg 2018)

ECHO:ssa tyypillinen löydös on diastolinen vajaatoiminta vasemman kammion pumppaus-toiminnan ollessa normaali. Diastolinen vajaatoiminta johtuu kertyneen amyloidin aiheuttamasta kammiodien seinämien jäykistymisestä, joka johtaa huonontuneeseen myötäävyyteen ja huonompaan kammiodien täyttymiseen diastolen aikana. Toinen tyypilöydös on restriktiivinen kardiomyopatia, jossa kammiodien seinämät ovat paksuuntuneet, mutta kammiot eivät ole laajentuneet. Amyloidikertymät ovat usein nähtävissä ultraäänitutkimuksessa sydänlihaksen rakeisena kirkastumana. Ultraäänellä voidaan nähdä myös sydämen läppien paksuuntumista ja siitä johtuvia läppävuotoja. Lisäksi eteiset voivat olla laajentuneet. Loppuvaiheen taudissa myös vasemman kammion toiminta alkaa huonontua ja vasemman kammion ejektiofraktio alkaa laskea (Siddiqi & Ruberg 2018).

Sydämen magneettikuvantaminen on mahdollistanut viime vuosina tarkemman ja spesifisemmän sydänamyloidoosin arvioinnin (Wechaler ym. 2015). Sydämeen kertyneet amyloidisäikeet nostavat solunulkoista volyymia ja vaikuttavat gadolinium-varjoaineen kertymiseen. Sydänamyloidoosissa tyypillinen kuvantamislöydös magneettitutkimuksessa on myöhäinen gadolinium-tehostuminen (late gadolinium enhancement eli LGE). Tämä amyloidoosille tyypillinen ilmiö on parantanut tehokkaasti sydänamyloidoosin tunnistamista (Siddiqi & Ruberg 2018).

Kudosbiopsia on edelleen amyloidoosidiagnostiikan kulmakivi ja kultainen standardi, mutta AL-amyloidoosin sydänaffisioin toteamiseksi sydänlihasbiopsia ei ole välttämätön, jos affisio pystytään todentamaan esimerkiksi ECHO-löydösten sekä kliinisen kuvan perusteella (Siddiqi & Ruberg 2018). Biopsiasta pystytään tekemään histologinen diagnoosi AL-amyloidoosin sydänaffisioille kongonpunavärjäyksen perusteella. Näytteestä tehdään myös prekursoriproteiinin määrittäminen, johon käytetty menetelmä riippuu oman yksikön resursseista. Suomessa tavallisimmin prekursoriproteiinin määrittäminen tapahtuu immunohistokemiallisilla tutkimuksilla (Pettersson 2012). Paras tekniikka amyloidin luonteen määrittämiseksi olisi massaspektrometria, mutta tutkimus ei ole saatavilla Suomessa.

Sydänamyloidoosin kaksi eri muotoa, AL- ja ATTR-amyloidoosi voidaan erottaa toisistaan käyttämällä sydämen isotooppikuvauksessa samoja merkkiaineita kuin luuston gammakuvaus- ja PET-kuvauksessa. ATTR-amyloidoosissa sydän kerää merkkiainetta yleensä voimakkaasti, kun taas AL-amyloidoosissa ei kerää. (Siddiqi & Ruberg 2018)

2.3.2 Hoitomahdollisuudet

Sydämen AL-amyloidoosissa hävitetään amyloidia tuottavia soluja samoilla lääkkeillä kuin AL-amyloidoosissa yleisesti. Suuriannoksinen kemoterapia yhdistettynä autologiseen kantasolusiirtoon huolellisesti valikoiduilla potilailla on tuottanut hyviä tuloksia (Siddiqi & Ruberg 2018).

AL-amyloidoosiin liittyvää sydänaffisiota hoidetaan pääsääntöisesti oireenmukaisella hoidolla. Tavoitteena on helpottaa potilaan kongestiivisia oireita. Oireenmukaisen lääkehoidon tukipilareita ovat diureetit, useimmiten loop-diureetit, yhdistettynä spironolaktoniin. Muu AL-amyloidoosin hoito toteutuu sydänaffisioituneiden tapauksissa tavalliseen tapaan. Amyloidoosisydämessä on usein johtumishäiriöitä ja henkeä uhkaavat rytmihäiriöt ovat mahdollisia, mutta potilaiden ei ole todettu hyötyvän profylaktisesta defibrilloivan tahdistimen laitosta (Vaxman & Gertz 2019).

Nuorilla potilailla, joilla sydänamyloidoosi on ainoa kohde-elinvaurio, voidaan harkita sydämen siirtoa ja sen jälkeen autologista kantasolusiirtoa. Yleensä sydämensiirto ei ole realistinen vaihtoehto sydänaffisioin hoidossa. AL-amyloidoosiin liittyy suuri uusiutumisen riski

myös siirtosydämessä eivätkä suurin osa potilaista täytä elinsiirtopotilaan kriteerejä. (Siddiqi & Ruberg 2018)

2.3.3 Ennuste

Kaikki eri elinvauriot ja niiden vaikeusasteet vaikuttavat AL-amyloidoosipotilaan ennusteeseen, mutta merkittävin ennustetekijä on sydänaffisio ja sen aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan aste (Wechalekar ym. 2015). Jokaiselta systeemistä AL-amyloidoosia sairastavalta tutkitaan sydämen tilanne jossain vaiheessa mahdollisen sydänaffisio toteamiseksi, vaikka siihen viittaavia oireita ei vielä potilaalla olisikaan. Hoitamattomana sydänamyloidoosipotilaan keskimääräinen elossaoloaika on vain 6 kk. (Siddiqi & ruberg 2018) Suurin osa amyloidoosipotilaiden kuolinsyistä ovat sydänperäisiä. Sydänmerkkiaineiden perusteella tehty Mayo Biomarker stage -luokittelu antaa osviittaa potilaan sydämen vajaatoiminnan vaikeusasteesta ja myös potilaan ennusteesta. Ennusteet AL-amyloidoosiin liittyvän sydänaffisio suhteen ovat huomattavasti parantuneet ajan kuluessa. Onnistuneesti kantasolusiirroilla hoidetuilla potilailla keskimääräinen elinaika on 10 vuotta. (Siddiqi & Ruberg 2018)

3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella OYS:n potilasrekisteristä kerättyjen tietojen perusteella systeemistä AL-amyloidoosia sairastavien potilaiden sydänaffisio diagnostiikkaa ja heidän selviytymistään.

4. TUTKIMUSAINEISTO

Tämän tutkimuksen aineisto on kerätty Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) potilasrekisteristä hakemalla kaikki potilaat, joita oli hoidettu OYS:ssa diagnoosikoodeilla E85.0 – E85.9 1.1.2000 – 27.1.2018 välisenä aikana. Diagnoosikoodit kattavat ICD-10 järjestelmän senhetkiset amyloidoosidiagnoosien alaryhmät. Näistä potilaista aineistoon valikoitiin ne potilaat, joilla oli todettu systeemiseen AL-amyloidoosiin liittyvä sydänvaurio.

Tutkittavista kerättiin tietoa potilaiden sairauskertomuksista OYS:ssa. Tutkittavan perustietoina kartoitettiin diagnoosin ajankohta, ikä diagnoosihetkellä, sukupuoli ja mitkä oireet ajoivat kyseisen potilaan tutkimuksiin. Kerättiin myös tarkempaa tietoa siitä, mihin systeemisen AL-amyloidoosin diagnoosi perustui ja millä keinoilla todettiin siihen liittyvä sydänaffisio. Laboratoriokokeista katsottiin seerumin ja virtsan immunofiksaatioiden tulokset, seerumin vapaiden kevytketjujen kokonaismäärä ja alatyypit sekä seerumin ja vuorokausivirtsan paraproteiinin määrät. Lisäksi kerättiin tietoa siitä, missä elimissä oli kudosisiopsian perusteella todettu amyloidikertymät ja missä elimissä affisio todettiin muutoin kuin siopsian perusteella. Tutkittavien hoidoista kartoitettiin vain se, olivatko he saaneet autologisen kantasolusiirtohoidon vai eivät. Tutkittavien elossaolo selvitettiin ja lisäksi myös kuolleiden potilaiden elin aika diagnoosihetkestä sekä mahdollinen kuolinsyy. Tutkittavien tietoja kerättiin ainoastaan OYS:n potilasrekisteristä, muiden sairaaloiden järjestelmiä ei hyödynnetty tiedonkeruussa.

5. TULOKSET

OYS:n potilasrekisteristä löytyi diagnoosikoodeilla E85.0 – E85.9 kaiken kaikkiaan 30 amyloidoosipotilasta. Näistä 23 potilaalla (77%) oli AL-amyloidoosi, kolmella ATTR-amyloidoosi ja kahdella AA-amyloidoosi. Kaksi tapausta jäi epäselviksi amyloidoosityypityksen suhteen. 23 AL-amyloidoositapauksesta 19 edustivat systeemistä AL-amyloidoosia (83%). Näistä 19 potilaasta 13 potilaalla (68%) oli todettu sydänaffisioita systeemiseen AL-amyloidoosiin liittyen. Yksi näistä potilaista ei ollut ollut OYS:ssa hoidoissa, vaan kyseessä oli ollut potilasta koskeva konsultaatio, joten tämä potilas jätettiin aineiston ulkopuolelle. Lopulliseen tutkimusaineistoon jäi siis 12 potilasta, joilla kaikilla oli systeemiseen AL-amyloidoosiin liittyvä sydänaffisio. Kolmella näistä potilaista täyttyivät myös multippelin myelooman diagnostiset kriteerit.

Aineiston potilaista yhdeksän oli naisia (75%) ja kolme miehiä (25%). Potilaiden ikä diagnoosihetkellä vaihteli 52-76 ikävuoden välillä ja keskiarvo oli 63 vuotta.

Tässä aineistossa yleisimmät tutkimuksiin hakeutumiseen johtaneet oireet olivat hengenahdistus (50%) ja alaraajaturvotukset (58%). Kahdella potilaalla oli myös nefroottinenoireyhtymä (17%). Muita oireita, joiden vuoksi potilaat hakeutuivat vastaanotolle, olivat rintakipu, anemia, määrittämätön sydämen vajaatoiminta ja vatsakivut.

Tavallisimmat biopsioiden ottokohteet olivat subkutisrasva, munuainen ja suolisto. Tutkitavista kahdeksalta oli otettu subkutisrasvan biopsia (67%), seitsemältä munuaisbiopsia (58%) ja kahdeksalta suoliston biopsiat (67%). Suoliston biopsiat oli useimmiten otettu jo aikaisemmin jonkin suolisto-oireen vuoksi tehdyn tähistystutkimuksen yhteydessä ja kongonpunavärjäys oli tehty niistä jälkeenpäin, kun oli herännyt epäily amyloidoosista. Sydäimestä biopsioita otettiin vain kahdelta tutkittavalta (17%), joista toinen biopsia oli myokardiumista ja toinen endokardiumista. Subkutisrasvan biopsioista vain kahdessa tapauksessa pystyttiin toteamaan amyloidoosi (25%). Munuaisbiopsioista jokainen paljasti amyloidiaffisioita munuaisissa. Myös suolistobiopsioista kaikista löytyi amyloidoosilöydös. Molemmista sydäimestä otetuista biopsioista todettiin amyloidoosi.

Kaikilta tutkittavilta määritettiin seerumin vapaiden kevytketjujen pitoisuudet sekä seerumin immunofiksaatio. Näiden tulokset yhdessä kudosbiopsioiden kanssa johtivat kaikilla AL-amyloidoosin diagnoosiin. Yhdellätoista tutkittavalla laboratoriotulosten perusteella AL-amyloidoosi oli lambda-klonaaliteettia (92%). Vain yhdellä tutkittavalla esiintyi kappa-amyloidoosi (8%). Seerumin immunofiksaatio oli positiivinen kymmenellä tutkittavalla (83%).

Varsinaiset AL-amyloidoosin sydänaffisioon liittyvät tutkimukset oli suoritettu kaikille tutkittaville. Näihin tutkimuksiin kuuluivat ECHO, sydänlihaskiinteistä troponiini I (TnI) ja BNP. ECHO:ssa kaikilla todettiin sydänlihaksen hypertrofiaa ja kuudella (50%) oli mainittuna diastolinen vajaatoiminta. Muina sydämen amyloidiaffisioon sopivina löydöksinä raportoitiin sydänlihaksen rakeista kaikkurakennetta, läppävuotoja sekä eteisten laajentumista. Sydänmerkkiaineista aina vähintään toinen oli positiivinen eli viitearvot ylittävä. Seitsemässä tapauksessa (58%) molemmat sydänmerkkiaineet olivat positiiviset.

Autologinen kantasolusiirtohoito toteutettiin neljälle tutkittavalle (33%). Yhdelle kantasolusiirron saaneista kantasolusiirtohoito tehtiin kaksi kertaa.

Tutkittavien joukossa oli seitsemän potilasta, jotka eivät olleet kotoisin Oulun alueelta ja he kävivät OYS:ssa vain amyloidoosin diagnoosivaiheessa ja hoidon aloituksessa. Jatko-seurannat ja hoito tapahtuivat oman alueen keskussairaalassa tai terveyskeskuksessa. Näin OYS:n potilasrekisteristä ei enää löytynyt merkintöjä heistä myöhemmiltä ajoilta. Aineiston keruussa hyödynnettiin ainoastaan OYS:n potilasrekisteristä löytyviä tietoja.

Aineiston potilaista neljä (33%) oli edelleen elossa ja kahdeksan (67%) oli kuollut aineiston tarkasteluhetkellä. Kuolinajankohta oli tiedossa vain neljällä kuolleista. Näiden neljän kuolleen potilaan elossaoloaika mitattiin kuukausina diagnoosihetkestä kuolemaan saakka. Se, kauan potilas eli diagnoosihetkestä lähtien vaihteli kahdesta kuukaudesta viiteen vuoteen. Keskimääräinen elossaoloaika heillä oli 24 kuukautta. Neljällä edelleen elossa olevalla potilailla aineiston tarkasteluhetkellä diagnoosista oli kulunut keskimäärin 6,2 vuotta. Tämä aika vaihteli 2,75 vuodesta yhdeksään vuoteen.

Kuolinsyystä tietoa löytyi vain kahden tutkittavan kohdalla. Heidän kuolinsyynään olivat amyloidin aiheuttamat laajat sisäelinvauriot ja sydänamyloidoosi.

6. POHDINTA

Tutkimusaineisto on liian suppea tilastollisesti merkittävien tuloksien saamiseksi, mutta se tarjoaa oivan läpileikkauksen OYS:ssa hoidettujen AL-amyloidoosipotilaiden sydänaffisioista ja myös itse amyloidoosin diagnostiikasta. Tässä tutkimuksessa tarkastelun kohteena oli tästä harvinaisesta tautiryhmästä vielä pienemmäksi rajattu populaatio eli potilaat, joilla oli todettu myös systeemiseen AL-amyloidoosiin liittyvä sydänvaurio.

Aineistoa kerätessä kävi ilmi, että eri amyloidooseilla ei ole omia kunnollisia diagnoosikoodeja ICD-10 järjestelmässä. Esimerkiksi primaarista systeemistä amyloidoosia ei löydy ICD-10 järjestelmästä lainkaan. Sydämen amyloidoosi löytyy aladiagnoosina ryhmästä I43 'Muualla luokitettuihin sairauksiin liittyvä sydänlihassairaus', mutta tätä koodia ei käytetty OYS:n potilasasiakirjoissa sydänamyloidoosipotilaiden kohdalla. Tavallisimpia

käytettyjä diagnoosikoodeja olivat 'Muu amyloidoosi' (E85.89) ja 'Määrittämätön amyloidoosi' (E85.9).

Kirjallisuudessa kerrotaan amyloidoosin olevan kaksi kertaa yleisempää miehillä, mutta omassa aineistossani suurin osa potilaista oli naisia (75%). Aineistossani primaarin systeemisen amyloidoosin diagnoosi tehtiin keskimäärin 63 vuoden iässä, mikä vastaa hyvin kirjallisuudessa ilmoitettua 65 vuoden keski-ikää. Lambda-amyloidoosin tiedetään olevan yleisempi kuin kappa-amyloidoosi. Näin oli myös tässä aineistossa, missä vain yhdellä potilaalla oli kappa-amyloidoosi. Kirjallisuudesta käy ilmi, että noin 20%:lla AL-amyloidooisia sairastavista täyttyy myös myelooman kriteerit. Tässä aineistossa myelooman kriteerit täyttyivät 25%:lla potilaista.

Amyloidoosin diagnoosiin päästään yleensä vasta, kun on jo syntynyt kliinisesti ilmeinen elinvaurio. Sydänamyloidoosin oireina esiintyy vaihtelevan asteista sydämen vajaatoimintaa. Tässä aineistossa puolella potilaista oli hengenahdistusta ja yli puolella alaraajaturvotuksia. Kirjallisuuden mukaan munuaiset vaurioituvat noin 70%:lla AL-amyloidoosia sairastavista potilaista niin, että näistä suurimmalle osalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä ja vain pienelle osalle pelkkä munuaisten vajaatoiminta ilman proteinuriaa. Tässä aineistossa 17%:lla sydänamyloidoosipotilaista oli myös nefroottinen oireyhtymä.

Amyloidoosin diagnostiikan lähtökohtana on taudin kliininen epäily ja lopullinen diagnoosi pohjautuu aina amyloidikertymien osoittamiseen kudskoepalasta. Koepala voidaan ottaa joko oireita aiheuttavasta kohde-elimestä tai vähemmän kajoavasti esimerkiksi ihonalaisesta rasvakudoksesta. Ihonalaisen rasvakudoksen amyloidikertymät voivat tosin olla paikallisia, joten negatiivinen vastaus ei poissulje amyloidoosin mahdollisuutta. Kirjallisuuslähteideni mukaan subkutisrasvan koepalan sensitiivisyys AL-amyloidoosin diagnosiikassa olisi jopa 70-90% kokeneen näytteenottajan käsissä (Siddiqi & Ruberg 2018). Tästä huomattavasti poiketen omassa aineistossa kahdeksalta potilaalta oli otettu subkutisbiopsia ja vain kahdella heistä biopsiassa todettiin positiivinen AL-amyloidoosiin viittaava löydös. Eli vain 25%:lla potilaista subkutisrasvan biopsia antoi amyloidoosiin viittaavan löydöksen. Vertailukohtana tässä aineistossa varsinaiset elimistä otetut biopsiat (munuais-, suolisto- ja sydänlihaskiopsiat), jotka osoittivat kyseisen elimen amyloidikertymät jokaisessa tapauksessa (100%). Aineisto tämän asian suhteen on edelleen kovin suppea ja osasyynä subkutisnäytteiden negatiivisuuteen voi olla myös erilainen näytteenottotekniikka tai

näytteenottajan kokemattomuus. Tässä tutkimuksessa on tarkasteltu vain valikoitua suppeaa potilasryhmää, jonka ulkopuolelle on jätetty muut amyloidoosia sairastavat potilaat. Ei siis voida tehdä johtopäätöksiä OYS:ssa otettujen subkutisbiopsioiden laadusta, mutta niiden osuvuuden suhteen on hyvä säilyttää tietty kriittisyys.

Oireita antavan elimen biopsian diagnostinen herkkyys on suurempi kuin subkutisrasvan. Vaikka amyloidoosin diagnostiikassa biopsia on kultainen standardi, sydänamyloidoosin diagnoosin tekemiseksi sydänlihasbiopsia ei ole välttämätön. Sydänlihasbiopsian ottaminen on komplikaatioille altis toimenpide ja siihen päädytään harkinnan jälkeen. Sydänaffisio voi todeta muilla ei-invasiivisilla keinoilla, kuten esimerkiksi ECHO:lla ja sydänmerkkiaineilla, mikäli AL-amyloidoosi on jo diagnosoitu jostain muualta otetulla biopsialla. Tässä aineistossa sydänlihasbiopsia oli päädytty ottamaan vain kahdelta potilaalta (17%) positiivisin tuloksin. Muilta sydänaffisio oli osoitettu ei-invasiivisilla menetelmillä, joista tavallisin oli ECHO. Sydämen magneetti- tai isotooppikuvantamista ei käytetty.

Autologinen kantasolusiirtohoito toteutettiin vain neljälle potilaalle. Hoitoon soveltuvat vain hyvin tarkkaan valikoidut ja riittävän hyväkuntoiset potilaat. Nykyään, kun amyloidoosin hoitoon voidaan käyttää alun perin myelooman hoitoon kehittyjä uusia tehokkaita lääkkeitä, autologisen kantasolusiirtohoidon merkitys on väistynyt.

Alun perin tässä tutkimuksessa oli tarkoituksena selvittää myös OYS:ssa diagnosoitujen AL-sydänamyloidoosipotilaiden selviämistä, tämä osoittautui mahdottomaksi, sillä tarkemat kuolemaan liittyvät tiedot jäivät monen potilaan kohdalla puutteelliseksi, koska kyseiset potilaat olivat jo siirtyneet jatkohoitoon oman alueensa terveyskeskukseen tai keskussairaalaan ja OYS:n potilasrekisteristä ei enää löytynyt merkintöjä heistä. Kirjallisuudessa kerrotaan sydänamyloidoosipotilaiden ennusteen olevan huono ja hoitamattomana elossa oloajan olleen noin puoli vuotta diagnoosista. Tässä aineistossa elossa oloaika selvisi vain neljän potilaan kohdalla ja oli hyvin vaihteleva, kahdesta kuukaudesta viiteen vuoteen. Tässä tutkimuksessa ei analysoitu potilaiden saamia hoitoja muilta osin kuin autologisen kantasolusiirtohoidon osalta.

Amyloidoosin diagnostiikka on haastavaa, koska se on harvinainen sairaus ja sitä harvoin osataan epäillä potilaiden oireiden taustalta. Sen aiheuttama taudinkuva voi olla hyvin vaihteleva ja monimuotoinen, mikä hankaloittaa diagnoosiin pääsemistä, kun samoille

oireille on vaihtoehtoisina syinä runsaasti muita huomattavasti tavallisempia sairauksia kuin amyloidoosi. Potilas on voinut valitella jo pidempään useaa ikäihmisen ns. tavallista vaivaa, kuten räsytshengenahdistusta tai väsymystä, ennen kuin amyloidoosi käy edes erotusdiagnostisena vaihtoehtona klinikon mielessä. Toisaalta myös amyloidoosiin sairastuvat potilaat ovat jo iäkkäämpiä ja heidän jo olemassa olevat perussairaudet voivat kätkeä alleen amyloidoosin oireita. Diagnostinen viive on amyloidoosin suhteen suuri, jolla on negatiivinen vaikutus potilaan ennusteeseen.

7. LÄHTEET

Petterson T (2012). Amyloidoosi. Patologia -oppikirja. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Pettersson T & Anttila P (2015). Amyloidoosi. Veritaudit -oppikirja. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Siddiqi OK & Ruberg FL (2018). Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trend Cardiovasc Med* 28:10-21.

Vaxman I & Gertz M (2019). Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Hematologica* 141:93-106.

Wechalekar AD, Gillmore JD & Hawkins PN (2015). Systemic amyloidosis. *Lancet* 387:2641-54.